

Google translation/AEIC trial

The Journal of Toxicological Sciences Vol. 44(2019) No. 3 March

Original Article

[Tris \(1,3-dichloro-2-propyl\) phosphate treatment induces DNA damage, cell cycle arrest and apoptosis in murine RAW264.7 macrophages](#)

Wei Zhang, Ruiguo Wang, John P. Giesy, Yang Li, Peilong Wang

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(3): 133-144

Original	Google translation
<p>Tris (1,3-dichloro-2-propyl) phosphate (TDCPP) is the most widely used organophosphorus flame retardant, which is now used instead of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs). TDCPP has frequently been detected in inorganic environmental matrices, such as soil, water and air as well as biota. <i>In vitro</i> effects of TDCPP on cells had not been previously elucidated. Therefore, in the present study, cytotoxicity, DNA damage, cell cycle distribution, apoptosis caused by TDCPP was studied in RAW264.7 macrophage cells. TDCPP reduced viability of RAW264.7 cells in a concentration-dependent manner and caused damage to DNA that was detected by use of the comet assay and caused up-regulation of the level of γ-H2AX. TDCPP increased the intracellular reactive oxygen species (ROS) level in RAW264.7 cells up to 1.44-fold compared to the control group at 12 hr. Percentages of cells in G1 and G2 phases of the cell cycle were dose-</p>	<p>トリス (1,3-ジクロロ-2-プロピル) リン酸 (TDCPP) は、最も広く使用されている有機リン系難燃剤であり、ポリ臭素化ジフェニルエーテル (PBDE) の代わりに現在使用されています。TDCPP は、土壌、水、空気、生物相などの無機環境マトリックスで頻繁に検出されています。細胞に対する TDCPP の <i>in vitro</i> での影響は、これまで説明されていませんでした。したがって、本研究では、細胞毒性、DNA 損傷、細胞周期分布、TDCPP によって引き起こされるアポトーシスが RAW264.7 マクロファージ細胞で研究されました。TDCPP は、濃度依存的に RAW264.7 細胞の生存率を低下させ、コメットアッセイの使用により検出され、γ-H2AX のレベルのアップレギュレーションを引き起こした DNA への損傷を引き起こしました。TDCPP は、RAW264.7 細胞の細胞内活性酸素種 (ROS) レベルを、対照群と比較して 12 時間で 1.44 倍まで増加させました。細胞周期の G1 期と G2 期の細胞の割合は、TDCPP に曝露された細胞で用量依存的に大きかった。TDCPP は、細胞周期の G1 および G2 期の調節因子である CDK-4、サイクリン D1、サイクリン B1、</p>

Google translation/AEIC trial

dependently greater in cells exposed to TDCPP. TDCPP significantly down-regulated expression of CDK-4, Cyclin D1, Cyclin B1, CDC-2, which are regulators of G1 and G2 phases of the cell cycle. These results demonstrated that TDCPP is cytotoxic and damages DNA in RAW264.7 cells, which resulted in arrest of the cell cycle at G1 and G2 phases and resulted in apoptosis, suggest the necessity to evaluate the effects of TDCPP on the immune system at the cellular level.	CDC-2の発現を大幅にダウンレギュレートしました。これらの結果は、TDCPPが細胞毒性であり、RAW264.7細胞のDNAを損傷し、G1およびG2期で細胞周期を停止させ、アポトーシスを引き起こすことを実証しました。レベル。
--	--

Original Article

[Effect of the metabolic capacity in rat liver S9 on the positive results of *in vitro* micronucleus tests](#)

Yuki Kishino, Tomoko Hasegawa, Shingo Arakawa, Yukari Shibaya, Takashi ...

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(3): 145-153

Original	Google translation
A high incidence of positive results is obtained with <i>in vitro</i> genotoxicity tests, which do not correlate with the <i>in vivo</i> negative results in many cases. To address this issue, the metabolic profile of rat liver 9000 × g supernatant fraction (S9) pretreated with phenobarbital (PB) and 5,6-benzoflavone (BNF) was characterized. Furthermore, the <i>in vitro</i> micronucleus tests of 10 compounds were performed with PB-BNF-induced rat S9. PB-BNF increased cytochrome P450 (CYP) activity and	多くの場合、 <i>in vivo</i> の陰性結果と相関しない <i>in vitro</i> 遺伝毒性試験により、陽性結果の高い発生率が得られます。この問題に対処するために、フェノバルビタール (PB) および 5,6-ベンゾフラボン (BNF) で前処理したラット肝臓 9000×g 上清画分 (S9) の代謝プロファイルを特徴づけました。さらに、PB-BNF 誘発ラット S9 を用いて、10 種類の化合物の <i>in vitro</i> 小核試験を実施しました。PB-BNF は、ラット S9 でシトクロム P450 (CYP) 活性と CYP1A1、CYP1A2、CYP2B1 / 2、CYP2C6、CYP3A1、および CYP3A2 の発現を増加させましたが、

Google translation/AEIC trial

<p>CYP1A1, CYP1A2, CYP2B1/2, CYP2C6, CYP3A1, and CYP3A2 expression in rat S9, whereas it decreased CYP2C11 and CYP2E1 expression. PB-BNF-induced S9 enhanced the micronucleus induction (MI) of benzo[<i>a</i>]pyrene (BaP), cyclophosphamide (CPA), and 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-<i>b</i>]pyridine hydrochloride (PhIP), which are metabolized by CYP1A1, CYP2C6, and CYP1A2, respectively. In contrast, coumarin and chlorpheniramine showed MI with PB-BNF-induced S9 despite the fact that they show negative results in the <i>in vivo</i> studies. Furthermore, diclofenac, piroxicam, lansoprazole, and caffeine showed MI regardless of the enzyme induction by PB-BNF, whereas phenacetin did not show MI. These results indicate that PB-BNF-induced rat S9 is effective in detecting the genotoxic potential of promutagens, such as BaP, CPA, and PhIP, but not of coumarin and chlorpheniramine, probably due to the differences in the <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> metabolic profile and its exposure levels of the drugs.</p>	<p>CYP2C11 および CYP2E1 の発現を減少させました。PB-BNF 誘導 S9 は、ベンゾ[<i>a</i>]ピレン (BaP)、シクロホスファミド (CPA)、および 2-アミノ-1-メチル-6-フェニルイミダゾ[4,5-<i>b</i>]ピリジン塩酸塩の小核誘導 (MI) を強化しました (PhIP)、CYP1A1、CYP2C6、および CYP1A2 によってそれぞれ代謝されます。対照的に、クマリンとクロルフェニラミンは、<i>in vivo</i> 試験で陰性結果を示すという事実にもかかわらず、PB-BNF 誘導 S9 で MI を示しました。さらに、ジクロフェナク、ピロキシカム、ランソプラゾール、およびカフェインは、PB-BNF による酵素誘導に関係なく MI を示したが、フェナセチンは MI を示さなかった。これらの結果は、おそらく <i>in vitro</i> と <i>in vivo</i> の代謝の違いにより、PB-BNF 誘発ラット S9 は BaP、CPA、PhIP などの前変異原の遺伝毒性の検出に有効であるが、クマリンとクロルフェニラミンの遺伝毒性の検出には効果がないことを示しています薬物のプロファイルとその暴露レベル。</p>
---	--

Original Article

[Mechanisms of silver nanoparticles-induced cytotoxicity and apoptosis in rat tracheal epithelial cells](#)

Juan Tang, Xiangjun Lu, Bin Chen, Enqi Cai, Wenli Liu, Jinxiao Jiang, ...

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(3): 155-165

Google translation/AEIC trial

Original	Google translation
<p>Silver nanoparticles (AgNPs) are increasingly utilized in a number of applications. This study was designed to investigate AgNPs induced cytotoxicity, oxidative stress and apoptosis in rat tracheal epithelial cells (RTE). The RTE cells were treated with 0, 100 $\mu\text{g/L}$ and 10,000 $\mu\text{g/L}$ of the AgNPs with diameters of 10 nm and 100 nm for 12 hr. The cell inhibition level, apoptosis ratio, reactive oxygen species (ROS), malondialdehyde (MDA) and metallothionein (MT) content were determined. The mRNA expression of <i>cytoc</i>, <i>caspase 3</i>, and <i>caspase 9</i> was measured by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR). In addition, we also analyzed the <i>cytoc</i>, caspase 3, pro-caspase 3, caspase 9, and pro-caspase 9 protein expression by western blotting. Electric cell-substrate impedance sensing (ECIS) analysis showed that the growth and proliferation of RTE cells were significantly inhibited in a dose-dependent manner under AgNPs exposure. The cell dynamic changes induced by 10 nm AgNPs were more severe than that of the 100 nm AgNPs exposure group. The intracellular MT, ROS, and MDA content increased when the exposure concentration increased and size reduced, whereas Ca^{2+}-ATPase activity and Na^+/K^+-ATPase activity changed inversely. The relative expression of protein of <i>cytoc</i>,</p>	<p>銀ナノ粒子 (AgNP) は、多くのアプリケーションでますます利用されています。この研究は、AgNP が誘発する細胞毒性、酸化ストレス、およびラット気管上皮細胞 (RTE) のアポトーシスを調査するために設計されました。RTE 細胞を、直径 10 nm および 100 nm の AgNP 0, 100 $\mu\text{g/L}$ および 10,000 $\mu\text{g/L}$ で 12 時間処理した。細胞抑制レベル、アポトーシス率、活性酸素種 (ROS)、マロンジアルデヒド (MDA) およびメタロチオネイン (MT) の含有量を決定しました。Cytoc、カスパーゼ 3、およびカスパーゼ 9 の mRNA 発現は、定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応 (qRT-PCR) によって測定されました。さらに、ウエスタンブロット法により、<i>cytoc</i>、カスパーゼ 3、プロカスパーゼ 3、カスパーゼ 9、およびプロカスパーゼ 9 のタンパク質発現も分析しました。電気細胞基質インピーダンスセンシング (ECIS) 分析は、RTE 細胞の成長と増殖が AgNPs 暴露下で用量依存的に著しく抑制されたことを示した。10 nm AgNPs によって誘発された細胞の動的変化は、100 nm AgNPs 暴露群のそれよりも深刻でした。Ca²⁺ + -ATPase 活性と Na⁺ / K⁺ -ATPase 活性が逆に変化するのに対し、細胞内 MT、ROS、および MDA 含有量は、曝露濃度が増加しサイズが減少すると増加しました。Cytoc、カスパーゼ 3、およびカスパーゼ 9 のタンパク質の相対的発現は有意にアップレギュレートされ、AgNP がカスパーゼ依存性ミトコンドリア経路を介して RTE 細胞のアポトーシスを誘導したことが示されました。我々の結果は、AgNP が RTE 細胞で明らかな細胞毒性、酸化ストレス、</p>

Google translation/AEIC trial

<p>caspase 3, and caspase 9 were upregulated significantly, which indicated that AgNPs induced apoptosis of RTE cells through the caspase-dependent mitochondrial pathway. Our results demonstrate that AgNPs caused obvious cytotoxicity, oxidative stress, and apoptosis in RTE cells, which promoted the releasing of cytochrome C and pro-apoptotic proteins into the cytoplasm to activate the caspase cascade and finally led to apoptosis.</p>	<p>アポトーシスを引き起こし、それがシトクロム C とアポトーシス促進タンパク質の細胞質への放出を促進してカスパーゼカスケードを活性化し、最終的にアポトーシスを引き起こしたことを示しています。</p>
---	---

Original Article

[Astragaloside IV protects against cisplatin-induced liver and kidney injury via autophagy-mediated inhibition of NLRP3 in rats](#)

Xiaoyu Qu, Huan Gao, Lina Tao, Yueming Zhang, Jinghui Zhai, Jingmeng S ...

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(3): 167-175

Original	Google translation
<p>The aim of this study was to explore the role of the NOD-like receptor family, pyrin domain containing (NLRP3) inflammasome and autophagy in Astragaloside IV (AS IV)-mediated protection against cisplatin-induced liver and kidney injury in rats. Rats were intraperitoneally administered cisplatin at a dose of 15 mg/kg and orally administered AS IV for 7 days. Histopathological and biochemical analysis were used to assess liver and kidney function. The levels and localization of NLRP3 and autophagy-</p>	<p>この研究の目的は、ラットにおけるシスプラチン誘発性の肝臓および腎臓損傷に対するアストラガロシド IV (AS IV) を介した防御における NOD 様受容体ファミリー、(NLRP3) インフラマソームおよびオートファジーを含むピリンドメインの役割を調査することでした。ラットに 15 mg / kg の用量でシスプラチンを腹腔内投与し、AS IV を 7 日間経口投与しました。組織病理学的および生化学的分析を使用して、肝機能および腎機能を評価した。NLRP3 とオートファジー関連タンパク質のレベルと局在は、ウェスタンブロットと免疫組織化学によって決定されました。シスプラチンの腹</p>

Google translation/AEIC trial

<p>associated protein were determined by Western blot and immunohistochemistry. Intraperitoneal administration of cisplatin induced acute liver and kidney injury, and activated the NLRP3 inflammasome. Oral administration of AS IV for 7 days protected against the cisplatin-induced injury, and inhibited the expression of NLRP3, as well as the production of pro-inflammatory cytokines. Moreover, cisplatin modulated the conversion of LC3 II and the expression of p62, thereby inhibiting autophagy and the activation of NLRP3. AS IV effectively protected against cisplatin-induced injury by inducing autophagy and limiting the expression of NLRP3. Autophagy-mediated NLRP3 inhibition might play a crucial role in AS IV-mediated protection against cisplatin-induced toxicity. These results provide evidence of a novel therapeutic that may be used to alleviate the toxic effects of platinum-based chemotherapy.</p>	<p>腔内投与は、急性の肝臓と腎臓の損傷を誘発し、NLRP3 インフラマソームを活性化しました。AS IV の7日間の経口投与は、シスプラチン誘発性の損傷から保護され、NLRP3 の発現と炎症性サイトカインの産生を抑制しました。さらに、シスプラチンはLC3 II の変換と p62 の発現を調節し、それによってオートファジーと NLRP3 の活性化を阻害しました。AS IV は、オートファジーを誘発し、NLRP3 の発現を制限することにより、シスプラチン誘発性損傷から効果的に保護されました。オートファジー媒介 NLRP3 阻害は、シスプラチン誘発毒性に対する AS IV 媒介保護において重要な役割を果たす可能性があります。これらの結果は、プラチナベースの化学療法の毒性作用を緩和するために使用できる新規治療薬の証拠を提供します。</p>
--	---

Original Article

[Suberoylanilide hydroxamic acid \(SAHA\) alleviates the learning and memory impairment in rat offspring caused by maternal sevoflurane exposure during late gestation](#)

Qi Yu, Namin Feng, Yan Hu, Foquan Luo, Weihong Zhao, Weilu Zhao, Zhiyi ...

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(3): 177-189

Original	Google translation
Recent studies have shown that sevoflurane can cause long-term	最近の研究は、セボフルランが、発達中および進行性の神経変性脳において長期の神

Google translation/AEIC trial

neurotoxicity and learning and memory impairment in developing and progressively neurodegenerative brains. Sevoflurane is a widely used volatile anesthetic in clinical practice. Late gestation is a rapidly developing period in the fetal brain, but whether sevoflurane anesthesia during late gestation affects learning and memory of offspring is not fully elucidated. Histone deacetylase 2 (HDAC2) plays an important regulatory role in learning and memory. This study examined the effect of maternal sevoflurane exposure on learning and memory in offspring and the underlying role of HDAC2. The Morris water maze (MWM) test was used to evaluate learning and memory function. Q-PCR and immunofluorescence staining were used to measure the expression levels of genes related to learning and memory. The results showed that sevoflurane anesthesia during late gestation impaired learning and memory in offspring rats (e.g., showing increase of the escape latency and decrease of the platform-crossing times and target quadrant traveling time in behavior tests) and upregulated the expression of HDAC2, while downregulating the expression of the cyclic adenosine monophosphate (cAMP) response element binding protein (CREB) and the N-methyl-D-aspartate receptor 2 subunit B (NR2B) mRNA and protein in the hippocampus of offspring in a time-dependent manner.

経毒性および学習および記憶障害を引き起こす可能性があることを示しています。セボフルランは、臨床診療で広く使用されている揮発性麻酔薬です。妊娠後期は胎児の脳で急速に発達する期間ですが、妊娠後期のセボフルラン麻酔が学習に影響を与え、子孫の記憶が完全に解明されているわけではありません。ヒストン脱アセチル化酵素 2 (HDAC2) は、学習と記憶において重要な調節的役割を果たします。この研究では、母体のセボフルラン暴露が子孫の学習と記憶に及ぼす影響と、HDAC2 の基本的な役割を調べました。 Morris 水迷路 (MWM) テストを使用して、学習機能と記憶機能を評価しました。 Q-PCR および免疫蛍光染色を使用して、学習および記憶に関連する遺伝子の発現レベルを測定しました。結果は、妊娠後期のセボフルラン麻酔が子孫ラットの学習と記憶を損なうことを示し (例、行動試験で脱出潜時の増加とプラットフォーム通過時間の短縮および目標象限移動時間の減少を示す)、 HDAC2 の発現を上方制御した環状アデノシンーリン酸 (cAMP) 応答要素結合タンパク質 (CREB) および N-メチル-D-アスパラギン酸受容体 2 サブユニット B (NR2B) mRNA およびタンパク質の発現を子孫の海馬で時間依存的にダウンレギュレートします。 HDAC2 阻害剤スベロイルアニリドヒドロキサム酸 (SAHA) 治療は、子孫ラットにおけるこれらの変化のすべてを軽減しました。したがって、本研究は、妊娠後期のセボフルラン曝露が、HDAC2 の発現の上方制御および CREB および NR2B の発現の下方制御を介して、子孫のラットの学習および記憶を損なうことを示しています。 SAHA はこれらの障害を

Google translation/AEIC trial

<p>HDAC2 inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) treatment alleviated all of these changes in offspring rats. Therefore, the present study indicates that sevoflurane exposure during late gestation impairs offspring rat's learning and memory via upregulation of the expression of HDAC2 and downregulation of the expression of CREB and NR2B. SAHA can alleviate these impairments.</p>	<p>軽減できます。</p>
--	----------------

Original Article

[Methylmercury-induced neural degeneration in rat dorsal root ganglion is associated with the accumulation of microglia/macrophages and the proliferation of Schwann cells](#)

Yo Shinoda, Shunsuke Ehara, Satoshi Tatsumi, Eiko Yoshida, Tsutomu Tak ...

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(3): 191-199

Original	Google translation
<p>Exposure to organic mercury, especially methylmercury (MeHg), causes Minamata disease, a severe chronic neurological disorder. Minamata disease predominantly affects the central nervous system, and therefore, studies on the mechanisms of MeHg neurotoxicity have focused primarily on the brain. Although the peripheral nervous system is also affected by the organometallic compound and shows signs of neural degeneration, the mechanisms of peripheral MeHg neurotoxicity remain unclear. In the present study, we performed</p>	<p>有機水銀、特にメチル水銀 (MeHg) への曝露は、重度の慢性神経障害である水 ama 病を引き起こします。水 ama 病は主に中枢神経系に影響を与えるため、MeHg 神経毒性のメカニズムに関する研究は主に脳に焦点を当てています。末梢神経系も有機金属化合物の影響を受け、神経変性の兆候を示しますが、末梢 MeHg 神経毒性のメカニズムは不明のままです。本研究では、ウィスターラットにおける MeHg 誘発末梢神経毒性のメカニズムを明らかにするために、後根神経節 (DRG) および関連する感覚および運動線維の定量的免疫組織化学分析を実施しました。塩化メチル水銀 (6.7 mg/kg/日) を 5 日間経口投与した後、2 日間投与せず</p>

Google translation/AEIC trial

quantitative immunohistochemical analyses of the dorsal root ganglion (DRG) and associated sensory and motor fibers to clarify the mechanisms of MeHg-induced peripheral neurotoxicity in Wistar rats. Methylmercury chloride (6.7 mg/kg/day) was orally administrated for 5 days, followed by 2 days without administration, and this cycle was repeated once again. Seven and 14 days after the beginning of MeHg exposure, rats were anesthetized, and their DRGs and sensory and motor nerve fibers were removed and processed for immunohistochemical analyses. The frozen sections were immunostained for neuronal, Schwann cell, microglial and macrophage markers. DRG sensory neuron somata and axons showed significant degeneration on day 14. At the same time, an accumulation of microglia and the infiltration of macrophages were observed in the DRGs and sensory nerve fibers. In addition, MeHg caused significant Schwann cell proliferation in the sensory nerve fibers. In comparison, there was no noticeable change in the motor fibers. Our findings suggest that in the peripheral nervous system, MeHg toxicity is associated with neurodegenerative changes to DRG sensory neurons and the induction of a neuroprotective and/or enhancement of neurodegenerative host response.

に、このサイクルをもう一度繰り返しました。MeHg 暴露の開始から 7 日後と 14 日後に、ラットに麻酔をかけ、それらの DRG と感覚神経および運動神経線維を除去して、免疫組織化学分析のために処理しました。凍結切片を、神経細胞、シュワン細胞、ミクログリアおよびマクロファージのマーカーについて免疫染色した。DRG 感覚ニューロンの細胞体と軸索は 14 日目に著しい変性を示した。同時に、DRG と感覚神経線維にミクログリアの蓄積とマクロファージの浸潤が観察された。さらに、MeHg は感覚神経線維の著しいシュワン細胞増殖を引き起こしました。比較すると、モーター繊維に目立った変化はなかった。末梢神経系では、MeHg 毒性が DRG 感覚ニューロンの神経変性変化と神経保護の誘導および/または神経変性宿主応答の増強に関連していることが示唆されています。

Google translation/AEIC trial

Original Article

[Novel risk assessment of reactive metabolites from discovery to clinical stage](#)

Nobuyuki Kakutani, Toyomichi Nanayama, Yukihiro Nomura

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(3): 201-211

Original	Google translation
<p>This study was aimed to predict drug-induced liver injury caused by reactive metabolites. Reactive metabolites covalently bind to proteins and could result in severe outcomes in patients. However, the relation between the extent of covalent binding and clinical hepatotoxicity is still unclear. From a perspective of body burden (human <i>in vivo</i> exposure to reactive metabolites), we developed a risk assessment method in which reactive metabolite burden (RM burden), an index that could reflect the body burden associated with reactive metabolite exposure, is calculated using the extent of covalent binding, clinical dose, and human <i>in vivo</i> clearance. The relationship between RM burden and hepatotoxicity in humans was then investigated. The results indicated that this RM burden assessment exhibited good predictability for sensitivity and specificity, and drugs with over 10 mg/day RM burden have high-risk for hepatotoxicity. Furthermore, a</p>	<p>この研究は、反応性代謝物によって引き起こされる薬物誘発性肝障害を予測することを目的としています。反応性代謝物はタンパク質に共有結合し、患者に深刻な結果をもたらす可能性があります。ただし、共有結合の程度と臨床的肝毒性の関係はまだ不明です。身体負荷（反応性代謝産物へのヒトの生体内曝露）の観点から、反応性代謝産物曝露に関連する身体負荷を反映できる指標である反応性代謝産物負荷（RM 負担）を使用してリスク評価方法を開発しました。共有結合の程度、臨床用量、およびヒトの <i>in vivo</i> クリアランス。次に、RM の負担とヒトの肝毒性の関係を調査しました。結果は、この RM 負担評価は感度と特異性の良好な予測可能性を示し、10 mg /日以上の RM 負担の薬物は肝毒性のリスクが高いことを示しました。さらに、放射性標識トラッピング剤（[35S]システインおよび[14C] KCN）を使用した定量的トラッピングアッセイも開発され、創薬の初期段階で反応性代謝物の形成を検出しました。このアッセイを使用して計算された RM 負担は、従来の時間とコストのかかる共有結合アッセイを使用して計算された RM 負担と同様に良</p>

Google translation/AEIC trial

quantitative trapping assay using radiolabeled trapping agents ($[^{35}\text{S}]$ cysteine and $[^{14}\text{C}]$ KCN) was also developed, to detect reactive metabolite formation in the early drug discovery stage. RM burden calculated using this assay showed as good predictability as RM burden calculated using conventional time- and cost-consuming covalent binding assays. These results indicated that the combination of RM burden and our trapping assay would be a good risk assessment method for reactive metabolites from the drug discovery stage.	好な予測可能性を示しました。これらの結果は、RM 負荷とトラッピングアッセイの組み合わせが、創薬段階からの反応性代謝物の優れたリスク評価方法であることを示しています。
--	---

Original Article

[Some non-sensitizers upregulate CD54 expression by activation of the NLRP3 inflammasome in THP-1 cells](#)

Takafumi Mitachi, Mai Kouzui, Ryo Maruyama, Kunihiko Yamashita, Shinic ...

J. Toxicol. Sci., 2019; 44(3): 213-224

Original	Google translation
The human cell line activation test (h-CLAT) is a skin sensitization test that measures the expression of cell surface proteins CD86 and CD54 to evaluate the skin sensitization potential of test chemicals. However, some skin irritants have been reported to induce dramatically high CD54 expression leading to false-positive h-CLAT results. Furthermore, CD54 expression is strongly induced by cytokines, such as	ヒト細胞株活性化試験 (h-CLAT) は、細胞表面タンパク質 CD86 および CD54 の発現を測定して、試験化学物質の皮膚感作性を評価する皮膚感作性試験です。ただし、一部の皮膚刺激物質は、劇的に高い CD54 発現を誘導し、偽陽性 h-CLAT の結果をもたらすことが報告されています。さらに、CD54 の発現は、インターロイキン (IL) -1 β や腫瘍壊死因子 (TNF) - α などのサイトカイン、またはそのシグナル伝達経路を活性化する危険シグナルによって強く誘導さ

Google translation/AEIC trial

interleukin (IL)-1 β and tumor necrosis factor (TNF)- α , or danger signals that activate its signaling pathways. In this study, we focused on the relationship between CD54 expression and the Nucleotide binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome, a protein complex that plays a pivotal role in intra-cellular inflammation. We observed the activation of caspase-1 and production of IL-1 β after exposure of THP-1 cells to 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB, sensitizer), octanoic acid (OA, non-sensitizer), and salicylic acid (SA, non-sensitizer), implying NLRP3 activation. These observations confirmed the activation of the inflammasome by CD54-only positive chemicals. CD54 expression, induced by OA and SA, was suppressed by potassium chloride, a typical inhibitor of NLRP3 inflammasome activation. These results suggested that the NLRP3 inflammasome may be activated in THP-1 cells resulting in the expression of CD54, and subsequently leading to false-positive results.

れます。この研究では、CD54 発現とヌクレオチド結合ドメイン、ロイシンリッチ含有ファミリー、3 (NLRP3) インフラマソーム、細胞内炎症で極めて重要な役割を果たすタンパク質複合体を含むピリンドメインとの関係に注目しました。THP-1 細胞を 2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB、増感剤)、オクタン酸 (OA、非増感剤)、サリチル酸 (SA、非暴露) にさらした後、カスパーゼ-1 の活性化と IL-1 β の産生を観察しました。-sensitizer)、NLRP3 の活性化を意味します。これらの観察により、CD54 のみの陽性化学物質によるインフラマソームの活性化が確認されました。OA および SA によって誘発される CD54 発現は、NLRP3 インフラマソーム活性化の典型的な阻害剤である塩化カリウムによって抑制されました。これらの結果は、NLRP3 インフラマソームが THP-1 細胞で活性化され、CD54 の発現を引き起こし、その後偽陽性の結果をもたらすことを示唆しています。